

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/86285> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Rüten-Budde, A.J.

Title: Personalised medicine for multiple outcomes : methods and application

Issue Date: 2020-03-10

Samenvatting

Statistische analyse streeft ernaar om antwoorden te vinden op belangrijke onderzoeksvragen in verscheidene onderzoeksgebieden door gebruik te maken van data. De onderwerpen in dit proefschrift behoren tot het statistisch gebied *overlevingsanalyse*. Overlevingsanalyse houdt zich bezig met levensduurdata. Voor dit type data wordt de tijd van een specifiek beginpunt tot een gebeurtenis waar de interesse naar uitgaat geregistreerd. Bijvoorbeeld in medisch onderzoek kan men de tijd van diagnose van een ziekte tot overlijden bestuderen. Wat karakteristiek is voor levensduurdata, ook wel overlevingsdata genoemd, is dat het vaak onvolledig is. Voor sommige individuen in de data heeft de gebeurtenis nog niet plaatsgevonden aan het einde van de studie of zijn ze uit de studie weggevallen voordat de gebeurtenis heeft plaatsgevonden. Deze data wordt *rechtsgecensureerde data* genoemd. Hoewel het moment van de gebeurtenis niet bekend is, is het wel bekend dat de gebeurtenis nog niet heeft plaatsgevonden bij de laatste observatie. Om om te gaan met dit soort missende data, zijn speciale methoden nodig die zich laten samenvatten onder de noemer overlevingsanalyse.

Overlevingsanalyse wordt gebruikt door medici om risicofactoren te identificeren die worden geassocieerd met het plaatsvinden van een klinische gebeurtenis waar de interesse naar uitgaat. Bijvoorbeeld in kankeronderzoek waar medici overlevingsmodellen gebruiken om te onderzoeken of een patiënt zijn leeftijd, sex, tumor grootte en andere klinisch relevante variabelen geassocieerd kunnen worden met de kans op overlijden. Om het beloop van een ziekte te beschrijven zijn complexe wiskundige modellen nodig. Patiënten kunnen verschillende, met de ziekte geassocieerde, gebeurtenissen ervaren in verschillende volgorden. *Multi-state-modellen* kunnen worden toegepast in deze context. Een andere uitbreiding van overlevingsmodellen is om een willekeurig effect toe te voegen genaamd *fragiliteit*. Fragiliteitstermen worden gebruikt om niet geobserveerde covariaten te modelleren die misschien een effect hebben op de gebeurtenis waar de interesse naar uitgaat. Namelijk, niet alle relevante karakteristieken van de patiënt of ziekte worden in alle studies verzameld. Daarom is het overlevingsmodel incompleet. Willekeurige effecten kwantificeren de zogenoemde ongeobserveerde heterogeniteit als resultaat van een incompleet model.

Overlevingsmodellen kunnen worden gebruikt om de effecten van risicofactoren op klinische gebeurtenissen te onderzoeken en om te voorspellen wat de overlevingskansen zijn. Dergelijke voorspellingen geven zowel de patiënten als de medici informatie over de prognose en kunnen helpen in de gezamenlijke besluitvorming. Voorspellingsmodellen zijn bruikbaar voor een verscheidenheid aan ziektes en er is vraag naar steeds geavanceerdere modellen. Gebruikelijke voorspellingsmodellen zijn vaak beperkt tot een enkel voorspellingsmoment. Dit betekent dat voorspellingen alleen op één bepaald tijdstip, zoals het moment van diagnose van de ziekte, gemaakt kunnen

worden. Wanneer een patiënt terugkomt voor een vervolgbezoek, kunnen zulke modellen geen nauwkeurige voorspelling geven. Een patiënt kan over tijd ziekte-gerelateerde gebeurtenissen ervaren waarmee geen rekening wordt gehouden wanneer een model alleen risicofactoren meeneemt die gemeten zijn op het moment van diagnose of aan de start van de behandeling. *Dynamische voorspellingsmodellen* verschaffen bijgewerkte voorspellingen vanaf verschillende tijdstippen gedurende een vervolgbehandeling. Ze kunnen dus informatie gebruiken zodra het beschikbaar is. Een simpele manier om een dynamisch voorspellingsmodel te creëren is door middel van de *herkenningspunten* aanpak. Voorspellingen worden gemaakt vanaf een gekozen herkenningspunttijdstip door gebruikt te maken van het deel van de data bestaande uit patiënten die op dat tijdstip nog in leven zijn. Meerdere herkenningspunttijdstippen kunnen worden gekozen om voorspellingen te maken vanaf verschillende tijdstippen tijdens een vervolgbehandeling.

Het hoofddoel van dit proefschrift is om klinisch relevante overlevingsmodellen te ontwikkelen voor patiënten met een hoogwaardig zacht weefselsacroom op een ledemaat met in het bijzonder de ontwikkeling en valorisatie van overlevingsmodellen voor gebruik in de klinische praktijk. De interdisciplinaire samenwerking tussen het Mathematisch Instituut van Universiteit Leiden en het Leids Universitair Medisch Centrum heeft geleid tot belangrijke bijdragen in de verzorging van patiënten met zachte weefselsacroma's [2, 4, 5].

In hoofdstuk 1 worden de basisconcepten van overlevingsanalyse geïntroduceerd evenals de complexere modellen die worden gebruikt in dit proefschrift. Na een korte introductie van algemene concepten, zoals de hazard- en overlevingsfunctie, komen fragiliteitsmodellen aan de orde die willekeurige effecten toevoegen aan een overlevingsmodel. Later in het hoofdstuk wordt een simpel overlevingsmodel met een enkel eindpunt uitgebreid naar een overlevingsmodel met meerdere eindpunten door concurrerende-risicomodellen te introduceren. Daarna worden ingewikkeldere gebeurtenisstructuren beschreven die gebruikmaken van multi-state-modellen waarin transitietoestanden worden toegelaten waar een individu zich doorheen kan bewegen. Vervolgens worden zowel dynamische voorspellingmodellen geïntroduceerd als maatstaven van onderscheiding die de nauwkeurigheid van voorspellingen van overlevingsvoorspellingmodellen schatten. Er wordt informatie gegeven over de zacht weefselsacroom dataset wat de motivatie was voor dit onderzoek. De ontwikkelde voorspellingstool wordt ook besproken. Het hoofdstuk sluit af met een uitleg over de hoofdlijnen van dit proefschrift.

In hoofdstuk 2 wordt een vernieuwend fragiliteitsmodel voor meerdere-centra-data met twee concurrerende gebeurtenissen voorgelegd. In de praktijk kunnen niet alle relevante covariaten worden verzameld die de variantie tussen de tijdstippen waarop de gebeurtenissen van patiënten plaatsvinden verklaren. Willekeurige effecten, genaamd fragiliteit, kwantificeren de ongeobserveerde heterogeniteit die veroorzaakt wordt door een incompleet model.

Voor individuen die in hetzelfde ziekenhuis worden behandeld worden dezelfde fragiliteitsvariabelen gebruikt om ongeobserveerde heterogeniteit op ziekenhuisniveau te modelleren; ze kunnen worden geïnterpreteerd als het "ziekenhuiseffect" voor de

concurrerende gebeurtenissen. Patiënten die worden behandeld in bepaalde ziekenhuizen zouden, gecorrigeerd voor de covariaten, langer kunnen leven dan diegene die worden behandeld in een ander ziekenhuis. Dit "ziekenhuseffect" zou interessant kunnen zijn om te bestuderen. De vernieuwing van het voorgestelde fragiliteitsmodel zit in de constructie van de fragiliteitsvariabelen. Twee fragiliteitsvariabelen, één voor elke concurrerende gebeurtenis, worden geconstrueerd vanuit drie onafhankelijke gamma-verdeelde fragiliteitscomponenten. Elke fragiliteit is de som van twee fragiliteitscomponenten, één oorzaaksspecifieke en één gedeeld fragiliteitscomponent. Dit geeft de mogelijkheid voor de twee fragiliteiten om gecorreleerd te zijn. Het model wordt geschat door gebruik te maken van het verwachting-maximalisatie-algoritme wat ook empirische Bayes-schatters geeft voor de fragiliteiten van elk ziekenhuis.

In hoofdstuk 3 wordt het effect van intervalcensurering op de voorspelde nauwkeurigheid van een binaire ziektemarker bestudeerd. Dit is gemotiveerd vanuit de kankerzorg. Na een operatie wordt een patiënt regelmatig onderzocht voor lokale terugkeer en metastase op afstand. Wanneer er terugkeer wordt gediagnosticeerd is het alleen bekend dat het teruggekomen is tussen de laatste negatieve en de eerste positieve test. Daarbij komt dat wanneer een patiënt komt te overlijden na een negatieve herhalingstest het onbekend is of hij een herhaling heeft ontwikkeld tussen de laatste test en het moment van overlijden. De voorspellende waarde van deze tijdafhankelijke variable over terugkeer kan worden samengevat door tijdspecifieke *Area Under the receiver operating characteristics Curve* (AUC) maten. Wat het effect van het negeren van de intervalgecensureerde aard van de observatietijd heeft op de tijdspecifieke AUC in zowel de incidentele/dynamische en cumulatieve/dynamische definitie wordt bestudeerd door middel van simulaties. AUC schatters worden vergeleken die zijn afgeleid van verschillende methoden om twee soorten modellen te berekenen: het Cox model met tijdafhankelijke covariaten welke interval censuur negeert en het ziekte-dood model voor intervalgecensureerde data.

Hoofdstuk 4 is de eerste in een serie van publicaties gebaseerd op de groeiende zacht weefselsarcom dataset. Een dataset, bestaande uit data van 687 patiënten met hoogwaardige zacht weefselsarcoma's op ledematen die chirurgisch behandeld zijn, is verzameld door 4 internationale tertiaire centra. Het effect van risicofactoren op lokale terugkeer en verre metastasis/dood is bestudeerd met behulp van van een 3-toestanden multi-state-model. Multi-state-modellen beschrijven het beloop van de ziekte realistisch en geven gedetailleerd inzicht in het effect van de risicofactoren op dit beloop. Na de operatie begint een patiënt in de "levend zonder teken van ziekte-toestand. Vervolgens kan hij bewegen naar de "lokale terugkeer-toestand en hierop volgend naar de "verre metastasis/dood-toestand of direct naar de "metastasis/dood-toestand. Voor elk van de drie overgangen worden de effecten van de risicofactoren bestudeerd waarbij deze effecten verschillend mogen zijn bij elke overgang. In het bijzonder ging er interesse uit naar het effect van chirurgische marge. Chirurgische marge beschrijft de hoeveelheid gezond weefsel rondom de tumor dat weggehaald is tijdens de verwijderingsoperatie. De associatie met overleving en lokale terugkeer was erg interessant voor klinici, omdat het invloed heeft op de functionele uitkomst van een operatie.

Hoofdstuk 5 is de voortzetting van het zacht weefselsarcoma's project met een dataset van 766 patiënten wat verzameld is door 5 internationale tertiaire centra. De motivatie kwam van de vraag van klinici om een voorspellingstool voor patiënten met een zacht weefselsarcoma te maken die makkelijk is in gebruik. Twee voorspellingsmodellen, één voor overleving en één voor de kans op lokale terugkeer, zijn ontwikkeld met behulp van Cox en Fine en Gray's methodologie. Het overlevingsmodel is een simpel enkel eindpunt model. In het model voor lokale terugkeer moet echter ook het concurrerende risico van doodgaan meegenomen worden. De modellen voorspellen zowel de kans op het overleven voor 3, 5 en 10 jaar als de kans op lokale terugkeer binnen 3, 5 en 10 jaar vanaf het moment van opereren. Het voordeel van het gebruik van Fine en Gray's model voor concurrerende risico's voor het modelleren van de effecten van covariaten op de kans van de ontwikkeling van lokale terugkeer is dat de geschatte regressiecoëfficiënten intuïtiever zijn om te interpreteren voor klinici in vergelijking met het oorzaak-specifieke hazardmodel. De voorspellingsmodellen werden geïmplementeerd in de PERSARC mobiele applicatie wat gebruikt wordt door klinici om de zorg voor patiënten te verbeteren [4, 5]. Een interne validatie door calibratieplots en de C-index laten een goede calibratie en onderscheidend vermogen zien van de voorspellingsmodellen.

In hoofdstuk 6 wordt een dynamisch voorspellingsmodel gebaseerd op de groeiende zacht weefselsarcoma dataset ontwikkeld. De data van 2232 zacht weefselsarcoma patiënten werd verzameld door 14 internationale tertiaire centra. Het doel was om een voorspellingstool te ontwikkelen die het mogelijk maakt om bijgewerkte overlevingsvoorspellingen te maken voor patiënten tijdens een vervolgbehandeling. Na een operatie werd een vervolgbezoek ingepland om de patiënt te monitoren en te testen op bijwerkingen. Gebeurtenissen als lokale terugkeer en metastase op afstand hebben invloed op de prognose. Het feit dat een patiënt nog een bepaalde tijd leeft na een operatie kan inzicht geven in de prognose. Dit vergt dynamische voorspellingen voor de patiënt om de prognose over tijd aan te passen. Voor dit doeleinde is een herkenningspunt supermodel gebruikt om een voorspelling te geven van de kans op een extra 5 jaar overleven vanaf verschillende voorspellingstijdpunten tijdens een vervolgbehandeling. Lokale terugkeer en metastase op afstand worden gebruikt om voorspellingen over tijd bij te werken en covariaten werden onderzocht voor tijdsveranderlijke effecten. Het model is intern gevalideerd.

In hoofdstuk 7 wordt het eerder ontwikkelde dynamische voorspellingsmodel voor zacht weefselsarcoma patiënten aangepast en extern gevalideerd. Het aangepaste model is gebaseerd op data van 3826 patiënten wat verzameld is door 17 internationale tertiaire centra en een gerandomiseerde gecontroleerde studie. Data voor externe validatie bestond uit 1111 patiënten van een enkel tertiair centrum. Het aangepaste dynamische voorspellingsmodel bevat nu graad als extra covariaat in het model. Deze belangrijke covariaat was aanvankelijk weggelaten, omdat de eerder verzamelde data vooral graad III patiënten bevatte. Tijdens dit onderzoek is de dataset significant aangevuld en bevat het een groot cohort van graad II patiënten. Een succesvolle externe validatie laat zien dat het model in staat was om adequaat de kans op een extra 5 jaar overleven te voorspellen vanaf verschillende voorspellingstijdpunten tijdens vervolgbehandeling. Het model is geïmplementeerd in de aangepaste PERSARC

mobiele applicatie [4, 5].

In hoofdstuk 8 is een multi-state-model ontwikkeld voor 982 Ewing sarcoom patiënten die chirurgisch behandeld zijn volgens het EURO-E.W.I.N.G99 protocol. De starttijd van de analyse is het moment van de operatie waar vanuit de patiënt zich kan verplaatsten naar verschillende toestanden corresponderende met de ontwikkeling van de ziekte. Bijwerkingen die zijn meegenomen in het multi-state-model waren lokale terugkeer, metastasis op afstand van de longen, metastasis op afstand van andere locaties en overlijden. Het effect van risicofactoren op de transitie tussen zieke toestanden werd bestudeerd en daarbij mogen deze effecten verschillend zijn bij elke overgang. In het bijzonder is men geïnteresseerd in het effect van chirurgische marge, histologische reactie en radiotherapie.

